

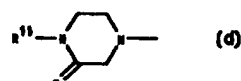
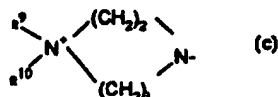
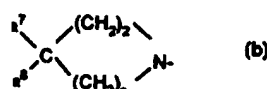
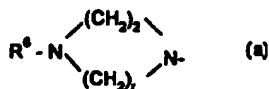
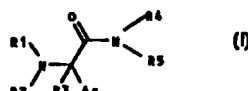


**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|  |           |  |
|--|-----------|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :<br><b>C07D 295/14, 213/74, 317/60</b>  | <b>A1</b> | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/32865</b><br><br>(43) Internationales<br>Veröffentlichungsdatum: 12. September 1997 (12.09.97)   |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01038</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 3. März 1997 (03.03.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:<br/>196 08 665.5 6. März 1996 (06.03.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):<br/>BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; D-55216<br/>Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und<br/>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ESSER, Franz [DE/DE];<br/>Posener Strasse 30, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE).<br/>SCHNORRENBURG, Gerd [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Strasse<br/>66a, D-55435 Gau-Algesheim (DE). SCHROMM, Kurt<br/>[DE/DE]; In der Dörrwiese 35, D-55218 Ingelheim am<br/>Rhein (DE). DOLLINGER, Horst [DE/DE]; Kiefernstrasse<br/>30c, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). JUNG, Birgit<br/>[DE/DE]; Schlossbergstrasse 37, D-55411 Bingen am Rhein<br/>(DE). SPECK, Georg [DE/DE]; In der Bitz 10, D-55218<br/>Ingelheim am Rhein (DE).</p> |           | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht<br/>Mit internationalem Recherchenbericht.</p> |

(54) Title: NOVEL ARYL GLYCINAMIDE DERIVATIVES, METHOD OF PRODUCING SAID DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE ARYLGLYCINAMIDDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN



(57) Abstract

The invention relates to novel aryl glycinamide derivatives of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, in which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with the N to which they are bound form a ring of one of the formulae (a), (b), (c) or (d), in which R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Ar, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, r, s and t have the meanings indicated in the description. Also disclosed are the production and use of these compounds. The novel compounds are valuable neurokinin (tachykinin) antagonists.

Best Available Copy



**(57) Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft neue Arylglycinamiderivate der allgemeinen Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel (a), (b), (c) oder (d) bilden, worin R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Ar, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, r, s und t die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie deren Herstellung und Verwendung. Die neuen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

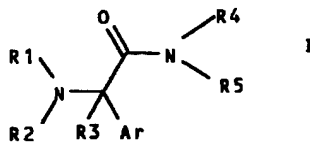
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                                |    |                                   |    |                                |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AM | Armenien                       | GB | Vereinigtes Königreich            | MX | Mexiko                         |
| AT | Österreich                     | GE | Georgien                          | NE | Niger                          |
| AU | Australien                     | GN | Guinea                            | NL | Niederlande                    |
| BB | Barbados                       | GR | Griechenland                      | NO | Norwegen                       |
| BE | Belgien                        | HU | Ungarn                            | NZ | Neuseeland                     |
| BF | Burkina Faso                   | IE | Irland                            | PL | Polen                          |
| BG | Bulgarien                      | IT | Italien                           | PT | Portugal                       |
| BJ | Benin                          | JP | Japan                             | RO | Rumänien                       |
| BR | Brasilien                      | KE | Kenya                             | RU | Russische Föderation           |
| BY | Belarus                        | KG | Kirgisistan                       | SD | Sudan                          |
| CA | Kanada                         | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden                       |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea                    | SG | Singapur                       |
| CG | Kongo                          | KZ | Kasachstan                        | SI | Slowenien                      |
| CH | Schweiz                        | LI | Liechtenstein                     | SK | Slowakei                       |
| CI | Côte d'Ivoire                  | LK | Sri Lanka                         | SN | Senegal                        |
| CM | Kamerun                        | LR | Liberia                           | SZ | Swasiland                      |
| CN | China                          | LX | Litauen                           | TD | Tschad                         |
| CS | Tschechoslowakei               | LU | Luxemburg                         | TG | Togo                           |
| CZ | Tschechische Republik          | LV | Lettland                          | TJ | Tadschikistan                  |
| DE | Deutschland                    | MC | Monaco                            | TT | Trinidad und Tobago            |
| DK | Dänemark                       | MD | Republik Moldau                   | UA | Ukraine                        |
| EE | Estland                        | MG | Madagaskar                        | UG | Uganda                         |
| ES | Spanien                        | ML | Mali                              | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland                       | MN | Mongolei                          | UZ | Usbekistan                     |
| FR | Frankreich                     | MR | Mauritanien                       | VN | Vietnam                        |
| GA | Gabon                          | MW | Malawi                            |    |                                |



Neue Arylglycinamidderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische  
Zusammensetzungen

Die Erfindung betrifft neue Arylglycinamidderivate der  
allgemeinen Formel I



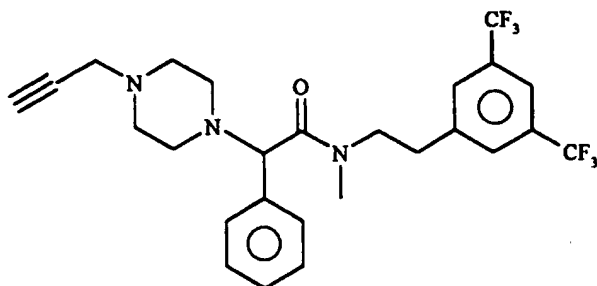
und deren pharmazeutisch annehmbare Salze,  
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen  
enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen. Die  
Verbindungen sind wertvolle Neurokinin  
(Tachykinin)-Antagonisten.

Die in dieser Beschreibung und den Ansprüchen verwendeten  
Abkürzungen werden nachfolgend erklärt:

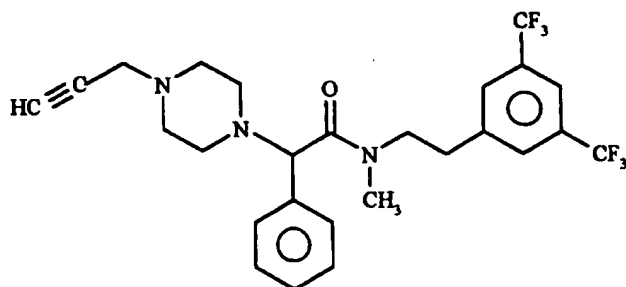
|      |   |  |
|------|---|--|
| CDI  | = | Carbonyldiimidazol                                       |
| DCCI | = | Dicyclohexylcarbodiimid                                  |
| HOBt | = | 1-Hydroxybenztriazol                                     |
| THF  | = | Tetrahydrofuran  |
| DMF  | = | Dimethylformamid   |
| RT   | = | Raumtemperatur   |
| DMAP | = | 4-Dimethylaminopyridin                                   |
| TBTU | = | O-Benzotriazolyl-tetramethyluronium-<br>tetrafluoroborat |



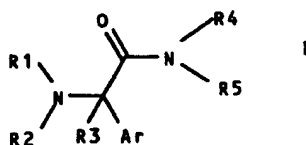
Für die Darstellung der Formeln wird eine vereinfachte Darstellung verwendet. Dabei werden in der Darstellung von Verbindungen z.B. alle CH<sub>3</sub>-Substituenten jeweils durch einen Bindungsstrich dargestellt und CH durch  $\equiv$ , so steht zum Beispiel



für



Die Erfindung betrifft neue Arylglycinamidderivate der allgemeinen Formel I

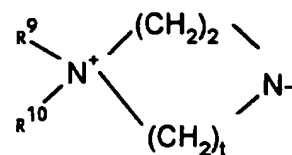
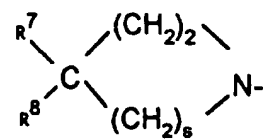
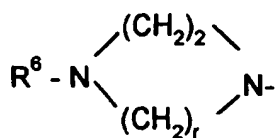


oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,  
worin

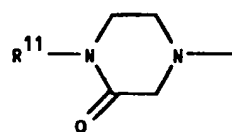


Ar unsubstituiertes oder 1- bis 5-fach substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Naphthyl ist, [wobei die Substituenten des Phenyl und Naphthyl unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> (worin R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind] oder Ar durch -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- substituiertes Phenyl ist;

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



oder



bilden, worin

r, s und t 2 oder 3 sind;



R<sup>6</sup>

H,

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)Alkyl,(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)Alkenyl,

Propinyl,

Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,Methoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,Amino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Amino,

Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino,Monofluor- bis Perfluor(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl,

N-Methylpiperidiny,

Pyridyl,

Pyrimidinyl,

Pyrazinyl,

Pyridazinyl

oder die Gruppe -CH<sub>2</sub>-C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> bedeutet,

worin

R<sup>14</sup> H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl ist undR<sup>15</sup> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,Alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, oder R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup>

zusammen mit dem N an den sie gebunden sind einen Ring

(1-Pyrrolidinyl, Piperidino, Morpholino oder 1-Methylpiperazin-4-yl)

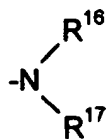
bilden;

R<sup>7</sup> eine der Bedeutungen (a) bis (d) hat,

(a) Hydroxy

(b) 4-Piperidinopiperidyl,

(c)





worin  $R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander

H,

( $C_1$ - $C_4$ )Alkyl,

( $C_3$ - $C_6$ )Cycloalkyl,

Hydroxy( $C_2$ - $C_4$ )alkyl,

( $C_1$ - $C_3$ )Alkoxy( $C_2$ - $C_4$ )alkyl,

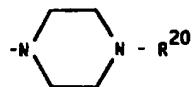
Phenyl( $C_1$ - $C_4$ )alkyl oder

Di( $C_1$ - $C_3$ )alkylamino( $C_2$ - $C_4$ )alkyl sind,

oder wenn  $R^{16}$  H oder ( $C_1$ - $C_4$ )Alkyl ist,

$R^{17}$  auch  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$  sein kann, worin  $R^{18}$  und  $R^{19}$  wie obige  $R^{14}$  und  $R^{15}$  definiert sind;

(d)



worin  $R^{20}$

H

( $C_1$ - $C_4$ )Alkyl,

( $C_4$ - $C_6$ )Cycloalkyl oder

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$  ist,

worin  $R^{21}$  und  $R^{22}$  wie obige  $R^{14}$  und  $R^{15}$  definiert sind;

$R^8$  H ist

$R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander

( $C_1$ - $C_4$ )Alkyl sind;

$R^{11}$

H,

( $C_1$ - $C_5$ )Alkyl,

( $C_3$ - $C_5$ )Alkenyl,

Propinyl,



Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
Methoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,  
Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,  
Amino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,  
Amino,  
Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino,  
Monofluor- bis Perfluor(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl,  
N-Methylpiperidinyl,  
Pyridyl,  
Pyrimidinyl,  
Pyrazinyl,  
Pyridazinyl  
oder die Gruppe -CH<sub>2</sub>-C(O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> bedeutet,  
worin R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> wie obige R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> definiert sind;



- R<sup>3</sup>** H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, unsubstituiertes oder 1-3fach substituiertes Phenyl ist, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> (worin R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind;
- R<sup>4</sup>** Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder Naphthyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bedeutet, worin Phenyl durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> (worin R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind;

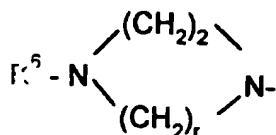
und

- R<sup>5</sup>** H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, OH oder Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bedeutet.

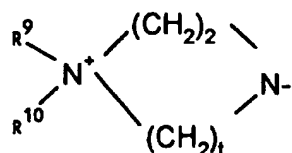
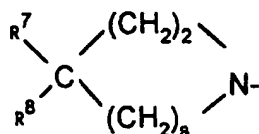
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

- Ar** unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes Naphthyl ist, oder Ar durch -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- substituiertes Phenyl ist;

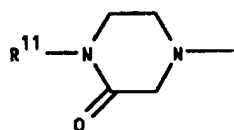
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel







oder



bilden, worin

r 2 oder 3 ist und

s und t 2 sind;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> wie oben definiert sind;

R<sup>3</sup> H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl ist,

R<sup>4</sup> Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder Naphthyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bedeutet, worin Phenyl durch 1 oder 2 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub> sind;

und

R<sup>5</sup> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, OH oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylphenyl bedeutet.

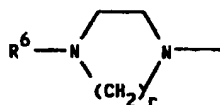


Hervorzuheben sind Verbindungen der Formel I,  
worin

Ar unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Phenyl,  
oder unsubstituiertes Naphthyl ist, [wobei die Substituenten  
des Phenyl unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J),  
Methyl, Methoxy, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub> sind] oder Ar durch  
-O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- substituiertes Phenyl ist;  
insbesondere solche, worin Ar Phenyl, Naphthyl, in Position 3  
und/oder 4 durch Methoxy oder Halogen substituiertes Phenyl ist  
oder Phenyl ist, dessen Positionen 2 und 3, oder 3 und 4 durch  
-O-CH<sub>2</sub>-O- verbunden sind, vorzugsweise solche Verbindungen,

worin Ar Phenyl,  
in Positionen 3 und 4 durch Methoxy substituiertes Phenyl ist  
oder Phenyl ist, dessen Positionen 3 und 4 oder 2 und 3 durch  
-O-CH<sub>2</sub>-O- verbunden sind.

Von den oben definierten Verbindungen sind solche hervorzuheben,  
worin in dem Ring



r 2 oder 3 ist, und

R<sup>6</sup>

H,

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)Alkyl,

(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)Alkenyl,

Propinyl,

Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Methoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Amino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,



Amino,  
 Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino,  
 Monofluor- bis Perfluor(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl,  
 N-MethylpiperidinyI,  
 Pyridyl,  
 Pyrimidinyl,  
 oder  
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N} \square$  ist;

insbesondere solche, worin  
 r 3 ist und R<sup>6</sup> Methyl;

und solche, worin  
 r 2 ist und  
 R<sup>6</sup>  
 H,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl,  
 Propenyl,  
 Propinyl,  
 Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,  
 Methoxyethyl,  
 Di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,  
 Aminoethyl,  
 Amino,  
 Dimethylamino,  
 CH<sub>2</sub> CF<sub>3</sub>,  
 N-MethylpiperidinyI,  
 Pyridyl,  
 Pyrimidinyl,  
 oder  
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N} \square$  ist,



vorzugsweise solche, worin

$R^2$  ist und

$R^6$  H,  $(C_1-C_3)$ Alkyl, Allyl, 2-Propinyl,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,

$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ , N-Methylpiperidiny, 2-Pyrimidinyl

oder  $-CH_2-C(O)-N$   ist, insbesondere solche

worin

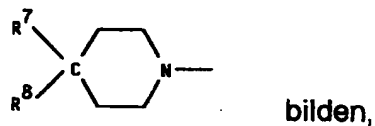
$R^2$  ist und

$R^6$  H,  $CH_3$ ,  $C_3H_7$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,

$CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OCH_3$  oder  $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ .

Von den oben definierten Verbindungen sind ferner solche hervorzuheben, worin

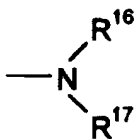
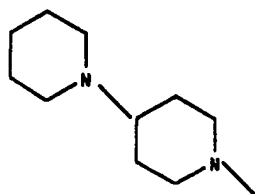
$R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, den Ring



worin  $R^8$  H ist und

$R^7$

OH





worin R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander sind:

H

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl




(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OH worin n 2, 3 oder 4 ist

(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub>

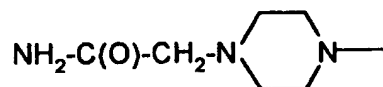
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ph worin n 2 oder 4 ist

(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

-CH<sub>2</sub>-C(O)-N 

CH<sub>3</sub>-N  -

oder



insbesondere solche, worin

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> beide CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> sind oder


R<sup>16</sup> H oder CH<sub>3</sub> ist und R<sup>17</sup>

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl

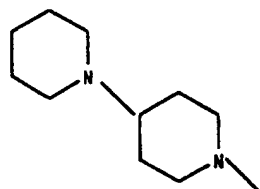
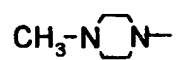


(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH

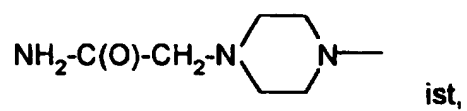
(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH oder

-CH<sub>2</sub>-C(O)-N 



R<sup>7</sup>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

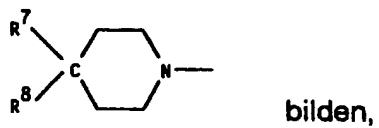
oder



insbesondere solche,

worin

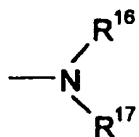
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind,  
den Ring





worin

- (a)  $R^8$  H ist und  
 $R^7$



worin

$R^{16}$  und  $R^{17}$  beide  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  oder

$CH_2CH_2OH$  sind oder

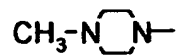
$R^{16}$  H oder  $CH_3$  ist und  $R^{17}$   
( $C_1$ - $C_3$ )Alkyl



$(CH_2)_2OH$  oder  
 $(CH_2)_4OH$

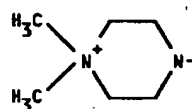
oder

- (b)  $R^8$  H ist und  
 $R^7$



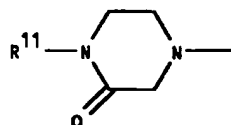


Von den oben definierten Verbindungen sind ferner solche hervorzuheben, worin  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, den Ring



bilden.

Von den oben definierten Verbindungen sind ferner solche hervorzuheben, worin  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, den Ring



bilden, worin  $R^{11}$  H oder  $(C_1-C_3)$ Alkyl ist, insbesondere solche

worin

$R^{11}$   $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  ist.

Von den oben definierten Verbindungen sind solche von besonderem Interesse, worin  $R^3$  H ist;

und/oder

$R^4$  Phenyl $(C_1-C_4)$ alkyl bedeutet, worin Phenyl durch 1 oder 2 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J),  $(C_1-C_4)$ Alkyl, O- $(C_1-C_4)$ Alkyl,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{OCF}_3$  sind;

und/oder



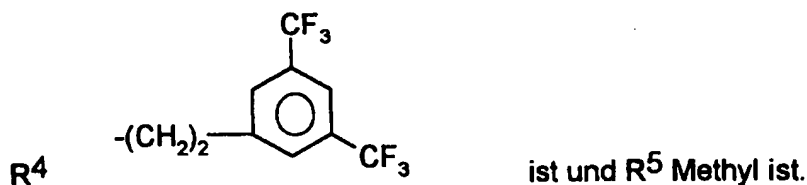
$R^5$  H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl,  
-OH oder Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bedeutet,

insbesondere solche, worin

$R^4$  Phenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bedeutet, worin die Substituenten in den  
Positionen 3 und/oder 5 des Phenylringes sind und/oder

$R^5$  H, Methyl, OH oder Phenethyl ist,

vorzugsweise solche, worin



Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb entweder als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (R)- oder (S)-Form



gewonnen werden.

Die oben verwendete Bezeichnung Naphthyl umfaßt sowohl 1-Naphthyl als auch 2 Naphthyl.

Untersuchungsergebnisse für erfindungsgemäße Verbindungen:

Die Rezeptoraffinität zum NK<sub>1</sub>-Rezeptor (Substanz P-Rezeptor) wird an humanen Lymphoblastoma-Zellen (IM-9) mit klonierten NK<sub>1</sub>-Rezeptoren bestimmt, wobei die Verdrängung von <sup>125</sup>J-markierter Substanz P gemessen wird. Die so erhaltenen K<sub>i</sub>-Werte zeigen die Wirksamkeit der Verbindungen:

|             | K <sub>i</sub> [nM] |
|-------------|---------------------|
| Beispiel 1  | 1,2                 |
| Beispiel 2  | 1,0                 |
| Beispiel 3  | 19                  |
| Beispiel 4  | 1,4                 |
| Beispiel 5  | 1,5                 |
| Beispiel 8  | 1,8                 |
| Beispiel 9  | 2,5                 |
| Beispiel 11 | 3,8                 |
| Beispiel 12 | 5,0                 |
| Beispiel 13 | 2,4                 |
| Beispiel 15 | 0,98                |
| Beispiel 16 | 0,90                |
| Beispiel 17 | 7,75                |
| Beispiel 18 | 0,96                |
| Beispiel 19 | 1,17                |
| Beispiel 20 | 2,0                 |
| Beispiel 22 | 2,2                 |
| Beispiel 23 | 2,5                 |
| Beispiel 24 | 2,2                 |
| Beispiel 25 | 6,0                 |
| Beispiel 26 | 1,6                 |
| Beispiel 28 | 1,3                 |
| Beispiel 30 | 1,8                 |
| Beispiel 32 | 1,3                 |
| Beispiel 33 | 7,4                 |



|             |      |
|-------------|------|
| Beispiel 34 | 2,9  |
| Beispiel 47 | 1,7  |
| Beispiel 55 | 1,25 |
| Beispiel 63 | 1,4  |
| Beispiel 64 | 1,1  |
| Beispiel 65 | 5,7  |
| Beispiel 73 | 2,0  |
| Beispiel 74 | 1,5  |
| Beispiel 75 | 0,44 |
| Beispiel 76 | 2,0  |



Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die sowohl Substanz P-Antagonismus, als auch Neurokinin A- bzw. Neurokinin-B-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten:

Behandlung oder Vorbeugung von entzündlichen und allergischen Erkrankungen der Atemwege, wie Asthma, chronische Bronchitis, hyperreagible Atemwege, Emphysem, Rhinitis, Husten,

der Augen, wie Konjunktivitis und Iritis,

der Haut, wie Dermatitis bei Kontaktekzem, Urtikaria, Psoriasis, Sonnenbrand, Insektenstiche, Juckreiz, sensible oder überempfindliche Haut,

des Magen-Darm-Traktes, wie Magen- und Duodenalgeschwüre, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, Colon irritabile, M. Hirschsprung,

der Gelenke, wie rheumatoide Arthritis, reaktive Arthritis und Reiter-Syndrom;

zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Demenz, M. Alzheimer, Schizophrenie, Psychosen, Depression, Kopfschmerzen (z.B. Migräne oder Spannungskopfschmerzen), Epilepsie; M. Parkinson, Schlaganfall, Behandlung von Herpes zoster sowie postherpetischer Schmerzen, von Tumoren, Kollagenosen, einer Dysfunktion der ableitenden Harnwege, von Hämorrhoiden, von Übelkeit und Erbrechen, ausgelöst z.B. durch Bestrahlung oder Zytostatikatherapie oder Bewegung und Schmerzzuständen aller Art.



Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Heilmittel und pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten. Bevorzugt ist die Anwendung am Menschen. Die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kann intravenös, subcutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, inhalativ, transdermal, gewünschtenfalls durch Iontophorese oder literaturbekannte Enhancer gefördert, und oral erfolgen.

Zur parenteralen Applikation werden die Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch verträglichen Salze, eventuell mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannit-Lösungen oder auch eine Mischung aus verschiedenen Lösungsmitteln.

Außerdem können die Verbindungen durch Implantate, z.B. aus Polylactid, Polyglycolid oder Polyhydroxybuttersäure bzw. intranasale Zubereitungen appliziert werden.

Die orale Wirksamkeit von Verbindungen der allgemeinen Formel I kann durch folgenden Standardtest gezeigt werden:

Hemmung von durch  $NK_1$  herbeigeführte Blutdrucksenkung in anästhesierten Meerschweinchen.

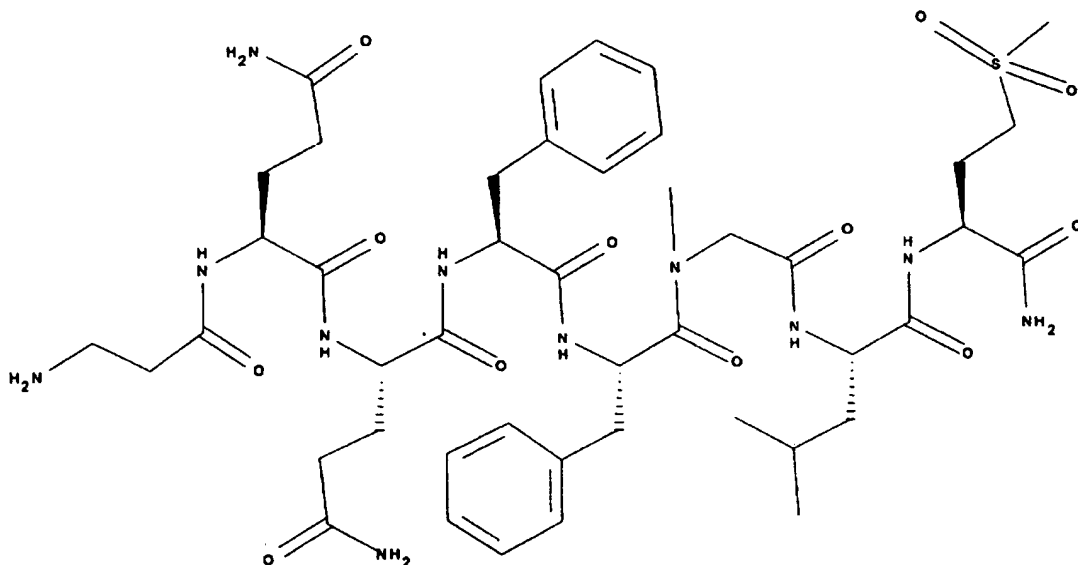
Meerschweinchen (300-500 Gramm) wurden mit Pentobarbital (50 mg/kg i.p.) anästhesiert, intubiert und mechanisch beatmet. Die Beatmung erfolgte mit



jeweils 10 ml/kg Luft und einer Frequenz von 60 Atemzügen pro Minute. Die Halsschlagader wurde mit einer Kanüle versehen und der arterielle Blutdruck wurde verzeichnet. Ein Polyethylenschlauch wurde für intravenöse Zufuhr von Substanzen in die Halsvene eingeführt.

Eine zeitlich vorübergehende Blutdrucksenkung wurde in Intervallen von 10 Minuten herbeigeführt, indem intravenös der NK<sub>1</sub>-Agonist [ $\beta$ Ala<sup>4</sup>, Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>] SP(4-11)





in einer Dosis von 0,2 µmol/kg verabreicht wurde. Nach Feststellung des so erzeugten Blutdruckes wurde die Testverbindung in den Zwölffingerdarm eingeführt und wieder wurde der NK<sub>1</sub>-Agonist alle 10 Minuten injiziert.

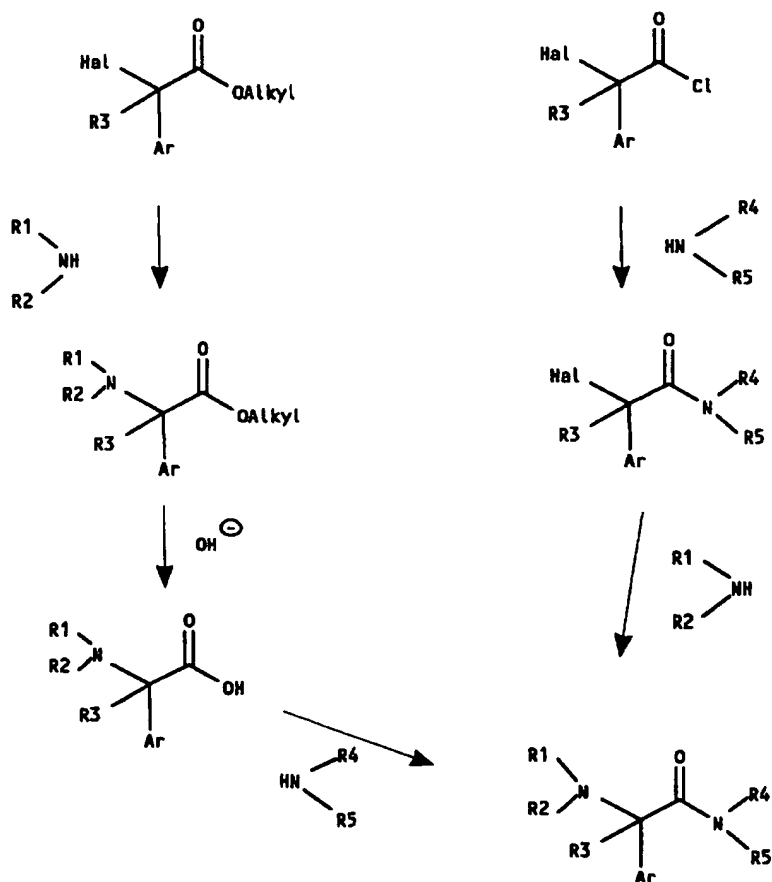
Die Resultate wurden ausgedrückt in %-Hemmung der durch den genannten NK<sub>1</sub>-Agonisten verursachten Blutdrucksenkung.

Die Verbindung des Beispiels 1 hemmte bei einer Dosis von 1 mg/kg (verabreicht in den Zwölffingerdarm) die durch den NK<sub>1</sub>-Agonisten verursachte Blutdrucksenkung um 80%.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach allgemein bekannten Methoden hergestellt werden.



Die Herstellung der Verbindungen kann auf verschiedene Weise erfolgen. Die beiden gebräuchlichsten Verfahren sind im folgenden Schema dargestellt:



**Verfahren A.** Die Verknüpfung der Carbonsäure mit dem Amin  $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^4$  kann auf verschiedene Weise erfolgen. Übliche Methoden sind Kupplungsverfahren wie sie in der Peptidchemie angewendet werden. Dabei wird ein Kupplungsreagens wie TBTU, DCCl / HOBt, CDI, etc. in etwa äquivalenter Menge zu den Kupplungspartnern eingesetzt. Geeignete Lösungsmittel sind DMF, THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , Acetonitril oder andere indifferente Lösungsmittel oder deren Gemische. Der geeignete Temperaturbereich liegt zwischen  $-50^\circ\text{C}$  und  $+120^\circ\text{C}$ , bevorzugt zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $40^\circ\text{C}$ .



Die Carbonsäure kann auch zunächst mittels  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$  oder  $\text{PBr}_3$  oder deren Gemischen nach bekannten Verfahren in das entsprechende Säurehalogenid überführt werden, das anschließend in einem indifferenten Lösungsmittel wie z.B.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF oder Dioxan bei Temperaturen zwischen  $-50^\circ\text{C}$  und  $+100^\circ\text{C}$ , typischerweise bei  $0^\circ$  bis  $20^\circ\text{C}$  mit dem Amin  $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^4$  umgesetzt wird.

Eine weitere Alternative besteht darin, die Carbonsäure nach bekannten Methoden zunächst in den Alkylester, üblicherweise den Methylester zu überführen, der dann in einem indifferenten Lösungsmittel wie z.B. DMF, Dioxan oder THF mit dem Amin  $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^4$  zur Reaktion gebracht wird. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen  $20^\circ\text{C}$  und  $150^\circ\text{C}$ , typischerweise zwischen  $50^\circ\text{C}$  und  $120^\circ\text{C}$ . Die Reaktion kann auch in einem Druckbehälter durchgeführt werden.

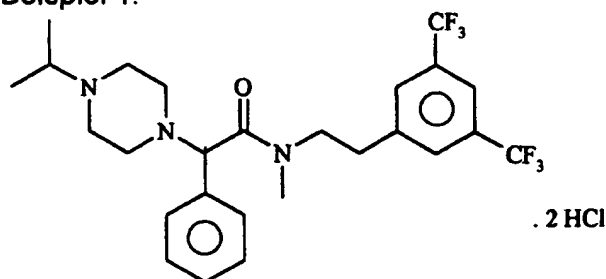
Verfahren B. Hierbei wird das nach bekannten Vorgehensweisen erhaltene  $\alpha$ -Halogen-arylacetamidderivat mit dem Amin  $\text{R}^1(\text{R}^2)\text{NH}$  unter Abspaltung von Halogen-wasserstoff zur Reaktion gebracht. Zum Abfangen des abgespaltenen (oder auch überschüssigen) Halogenwasserstoffs verwendet man anorganische Basen wie z.B.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  oder  $\text{CaCO}_3$  oder organische Basen wie z.B. Triethylamin, Hünig-Base, Pyridin oder DMAP, oder man verwendet das Amin  $\text{R}^1(\text{R}^2)\text{NH}$  im Überschuß. Dabei verwendet man DMF, THF, Dioxan oder andere indifferente Lösungsmittel. Der Temperaturbereich für die Reaktion liegt bei  $0^\circ$  -  $100^\circ\text{C}$ , typischerweise zwischen  $10^\circ$  und  $80^\circ\text{C}$ .

Verfahren C. Die erfindungsgemäßen Verbindungen in denen  $\text{R}^5$  nicht H ist, können auch wie folgt hergestellt werden: Zunächst synthetisiert man z.B. nach Verfahren A oder B die entsprechende Verbindung in der  $\text{R}^5$  H ist. Anschließend führt man wie folgt eine N-Alkylierung durch, um so Alkyl, Cycloalkyl oder  $\text{CH}_2\text{COOH}$  einzuführen. Die erfindungsgemäße Verbindung worin  $\text{R}^5$  H ist wird mit einer äquivalenten Menge NaH,  $\text{NaNH}_2$ , KOH,  $\text{NaOCH}_3$  oder einer anderen starken Base deprotoniert. Dabei verwendet man wasserfreie, indifferente Lösungsmittel wie z.B. THF, Dioxan oder



Diethylether. Anschließend gibt man das entsprechende Alkylierungsmittel in Form des entsprechenden Halogenids, Tosylats oder Mesylats langsam zu. Die Umsetzung wird im Temperaturbereich -50°C bis +100°C durchgeführt, typischerweise zwischen 0°C und +50°C.

Beispiel 1:



Fp.: 105 - 115°C

FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 516,3.

**1. Stufe:** 0,71 g 1-Isopropylpiperazin wurden in 55 ml wasserfreiem DMF gelöst, mit 0,64 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt, 20 min. bei RT gerührt und dann auf 5°C abgekühlt. Es wurden 1,15 g (R,S)- α-Bromphenylelessigsäuremethylester zugegeben und die Suspension über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen, 2 x mit 10%iger KHCO<sub>3</sub>-Lsg. und 1 x mit gesättigter NaCl-Lsg. extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt, wobei 1,23 g (R,S)-1-Isopropyl-4-(2-phenylelessigsäuremethylester)-piperazin als viskoses Öl erhalten wurden.

Ausbeute: ca. 89%.

**2. Stufe:** 1,23 g des Produkts aus der 1. Stufe wurden in 10 ml Methanol und 10 ml THF gelöst, mit 10 ml 1 N NaOH versetzt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 10 ml 1 N HCl neutralisiert, zur Trockne eingeeengt, der Rückstand mit DMF behandelt und der Feststoff abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mit Ether verrieben, der Feststoff abgesaugt und im Exsikkator getrocknet. So wurden 1,1 g (R,S)-1-i-Propyl-4-(2-phenylelessigsäure)-piperazin als weisse Festsubstanz erhalten.

Ausbeute: 92%.

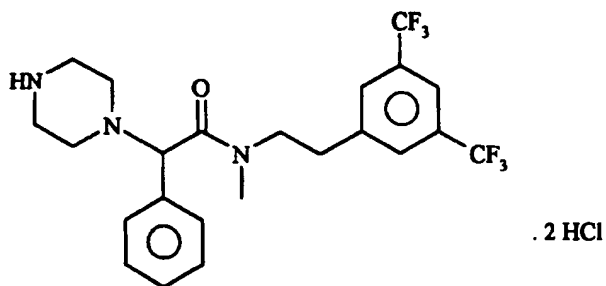


**3. Stufe:** 0,37 g des Produkts aus der 2. Stufe und 0,42 g N-Methyl-3,5-bis-(trifluormethyl)-phenylethylamin wurden in 14 ml DMF gelöst und durch Zugabe von ca. 0,4 ml TEA auf pH 8,5 eingestellt. Es wurde mit 0,48 g TBTU versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde unter Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verrührt und 2 x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1) als Eluens über Kieselgel chromatographiert. Die erhaltenen einheitlichen Fraktionen wurden eingeeengt, in wenig MeOH gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und wiederum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben und im Exsikkator getrocknet. Es wurden 0,58 g (R,S)-1-i-Propyl-4-[2-phenylethyl-N-methyl-N-(3,5-bis(trifluormethyl)-phenylethyl)-amid Dihydrochlorid als weiße Festsubstanz erhalten.

Ausbeute: 75%.

Analog können die anderen Verbindungen dieser Erfindung hergestellt werden, zum Beispiel die folgenden:

Beispiel 2:

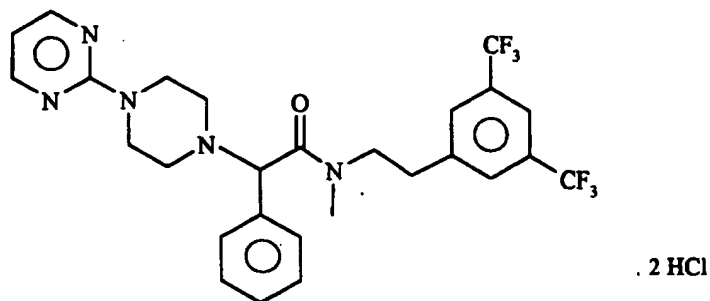


Fp.: 141 - 146°C

FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 474,3



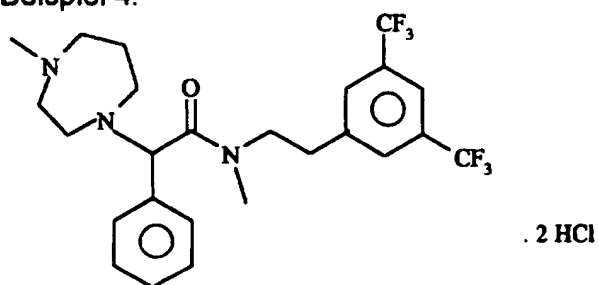
## Beispiel 3:



Fp.: 122 - 132° C

FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 552,4

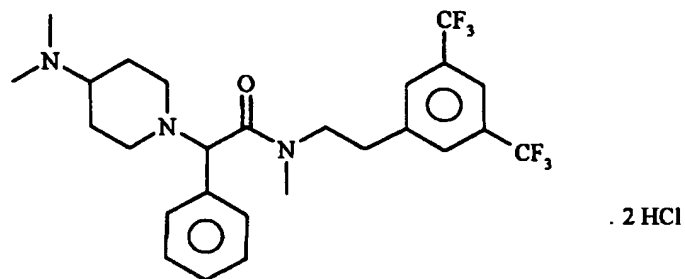
## Beispiel 4:



Fp.: 138 - 148 ° C

FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 502,3

## Beispiel 5:

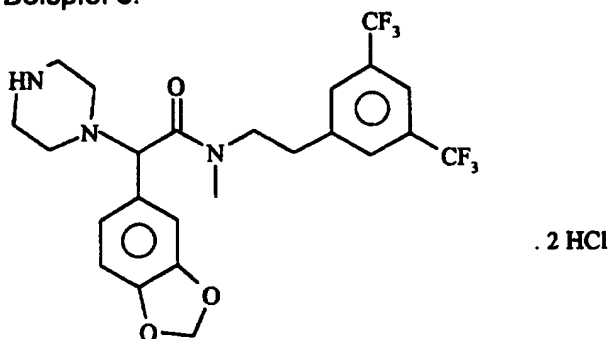


Fp.: 231 - 241 ° C (Zers.)

FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 516,4



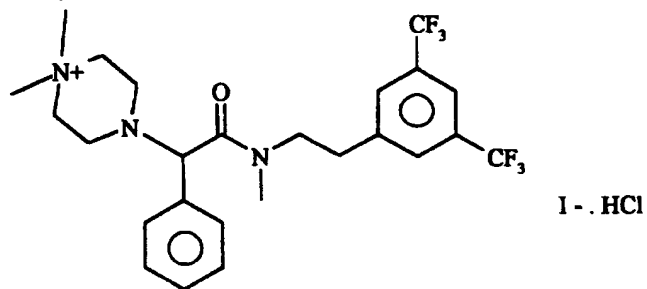
## Beispiel 6:



Fp.: 122 - 132 ° C

FAB-MS:  $(M+H)^+ = 518,1$ 

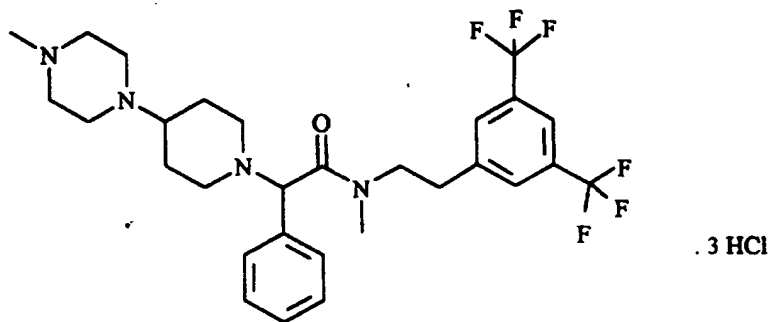
## Beispiel 7:



Fp.: 168 - 174 ° C (Zers.)

FAB-MS:  $M^+ = 502,3$ 

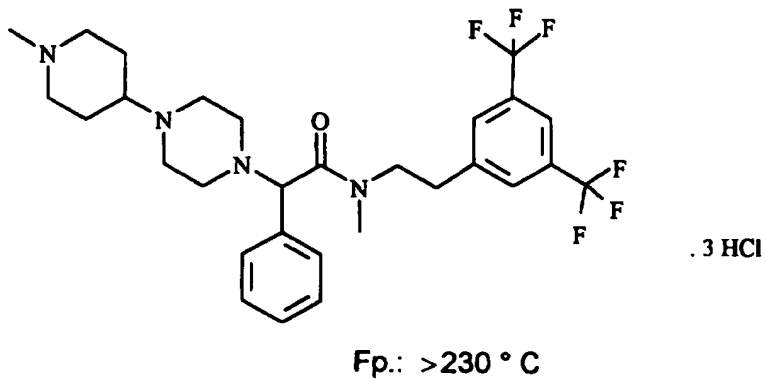
## Beispiel 8:



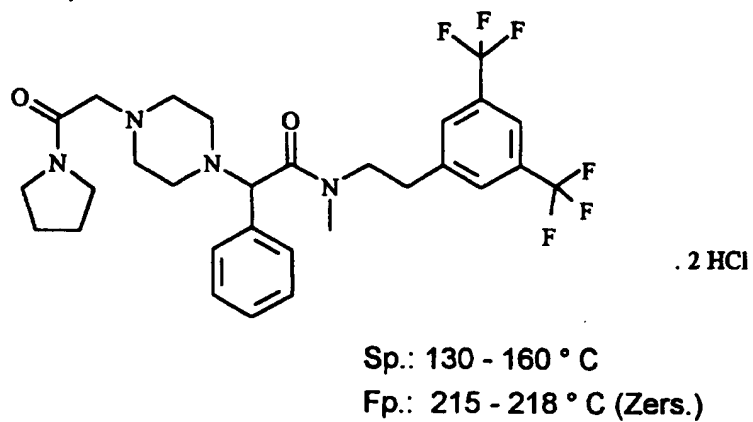
Fp.: &gt; 240 ° C



## Beispiel 9:

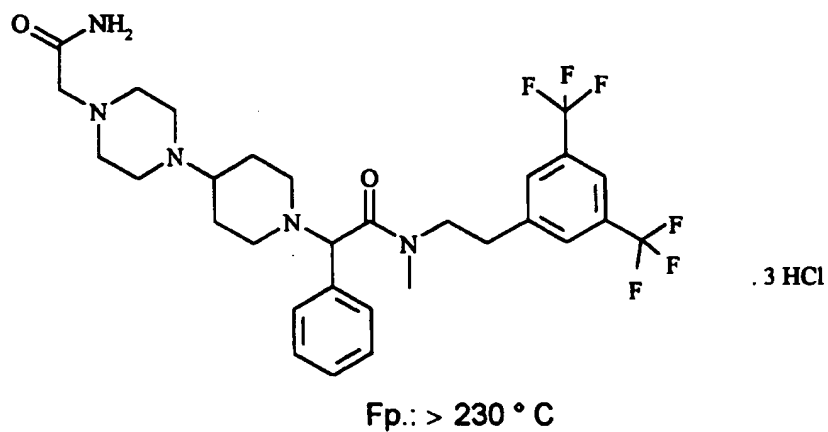


## Beispiel 11:

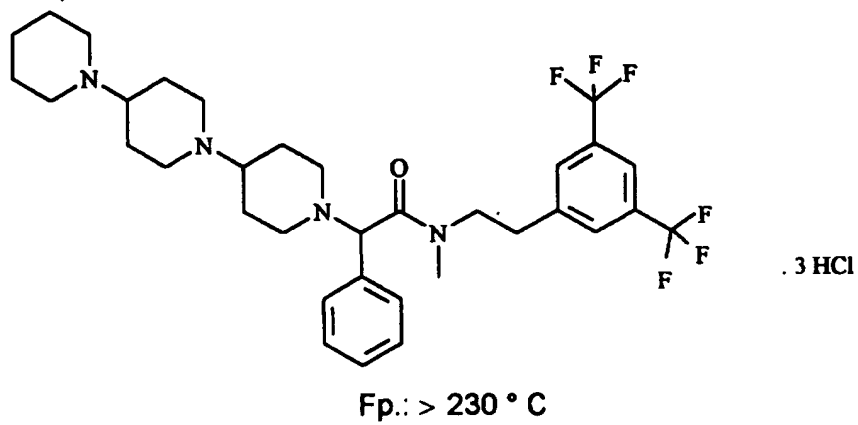




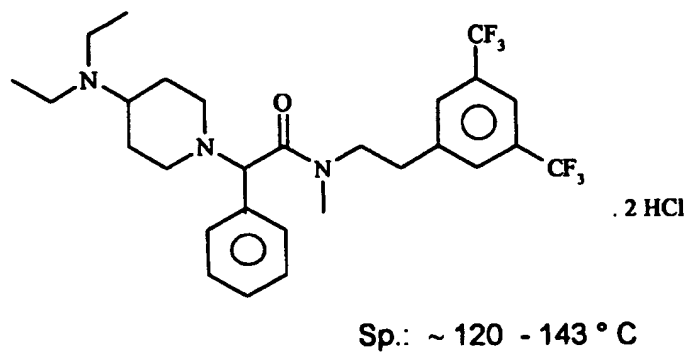
## Beispiel 12:



## Beispiel 13:

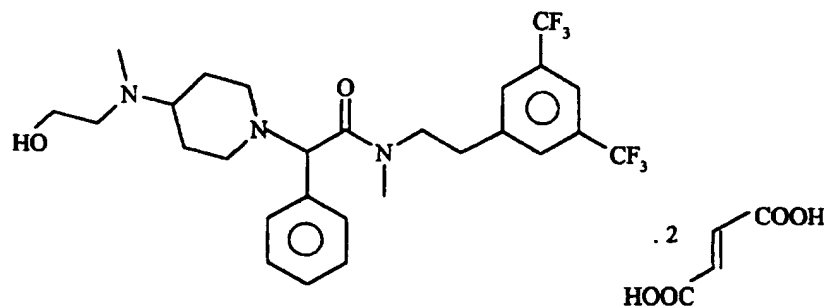


## Beispiel 15:



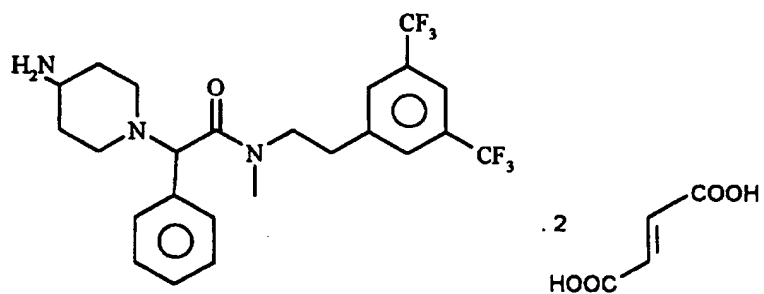


## Beispiel 16:



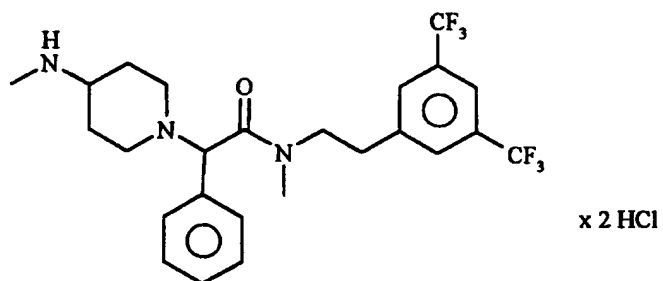
Fp.: 168 - 170 ° C

## Beispiel 17:



Fp.: 142 - 150 ° C

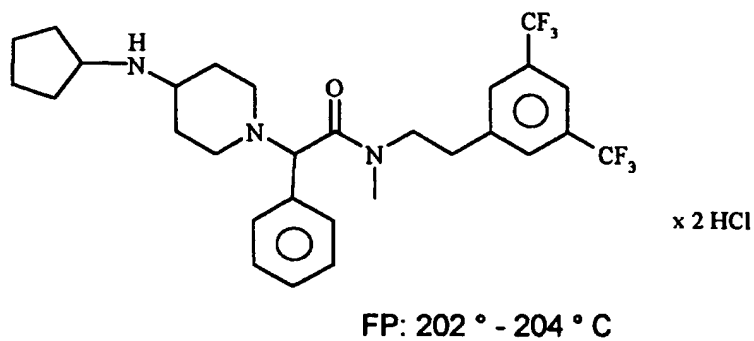
## Beispiel 18:



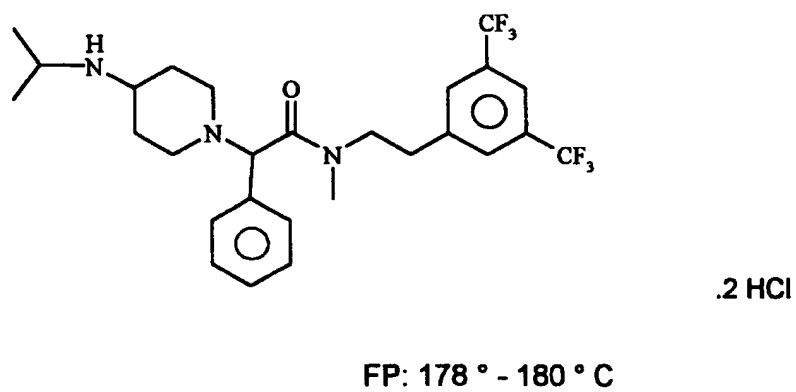
Fp.: &gt; 230 ° C



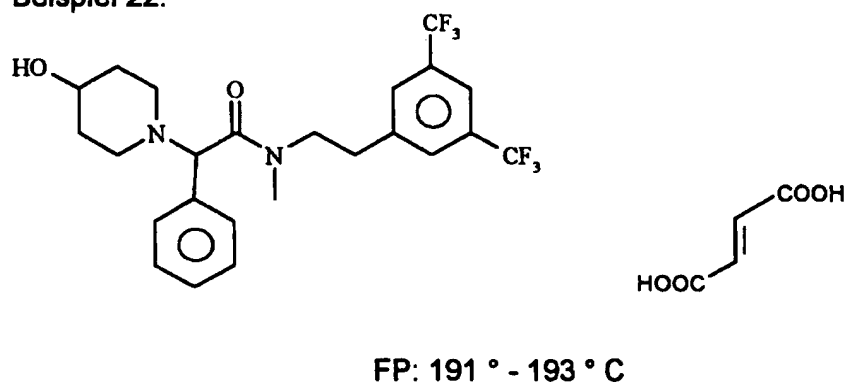
## Beispiel 19:



## Beispiel 20:

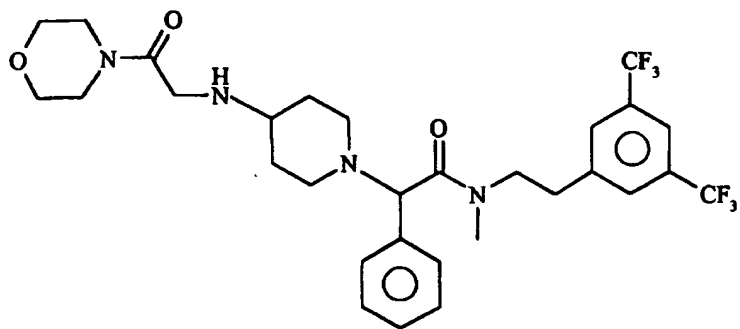


## Beispiel 22:

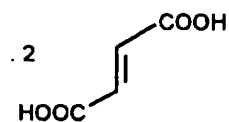




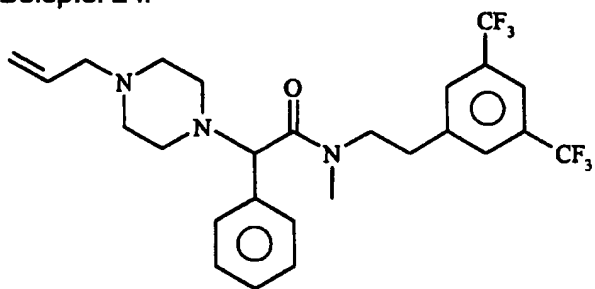
## Beispiel 23:



FP: 162 ° - 164 ° C



## Beispiel 24:



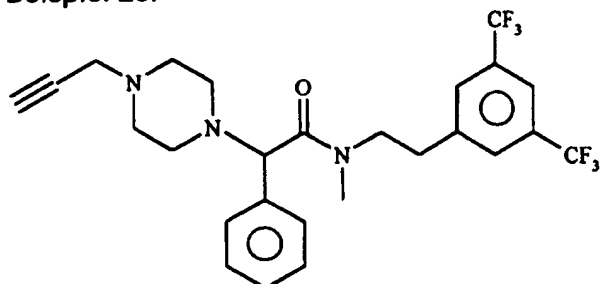
. 2 HCl

Fp.: 220 - 224 ° C (Zers.);

FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 514,3



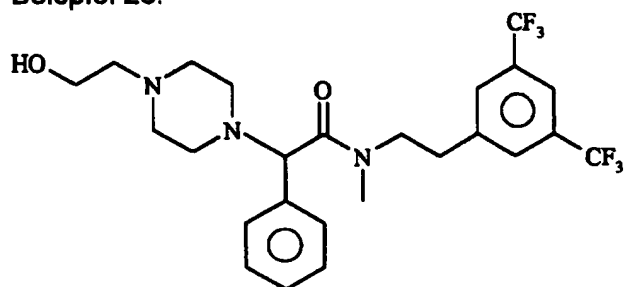
## Beispiel 25:



Fp.: 102 - 117 ° C;

FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 512,4.

## Beispiel 26:

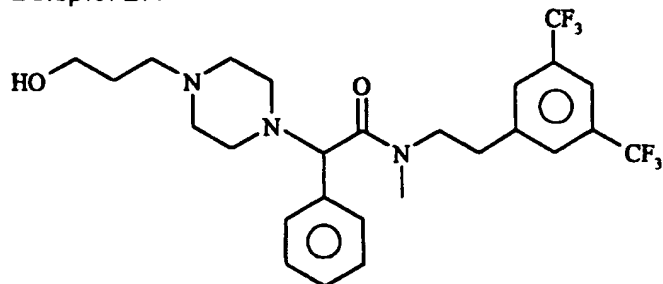


. 2 HCl

Fp.: 225 ° - 232 ° C (Zers.);

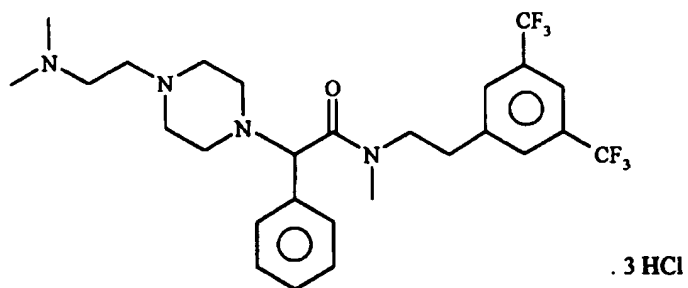
FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 518,3

## Beispiel 27:





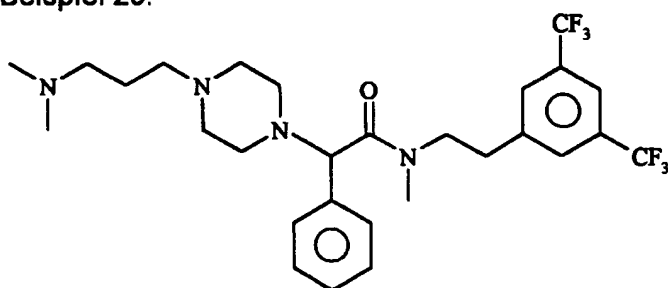
## Beispiel 28:



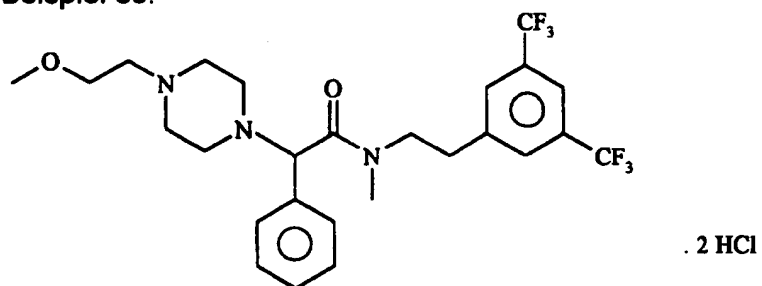
Fp.: 242 - 245 ° C (Zers.)

FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 545,2

## Beispiel 29:



## Beispiel 30:

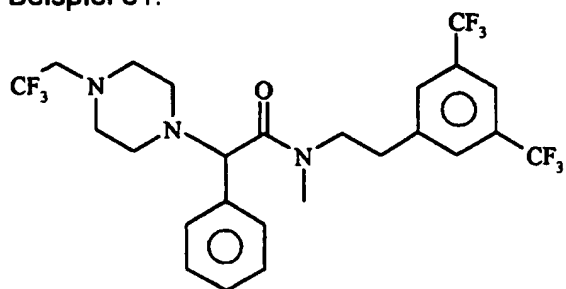


Fp.: 115 ° - 124 ° C;

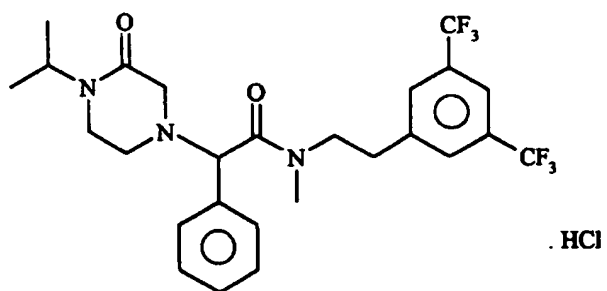
FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 532,3



## Beispiel 31:

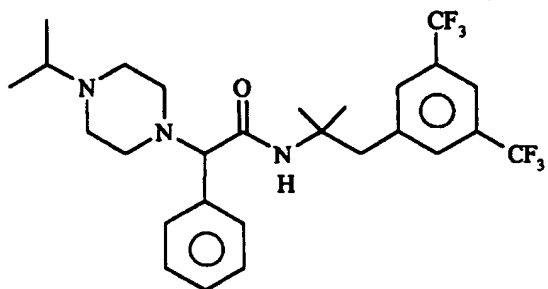


## Beispiel 32:



Fp.: 107 - 112 ° C;  
FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 530,2

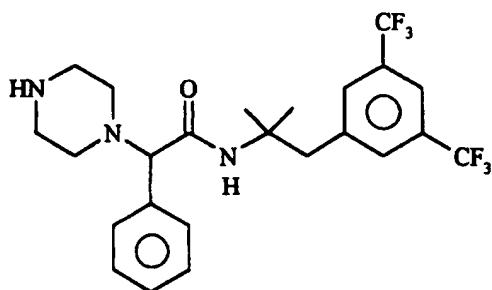
## Beispiel 33:



Fp.: 133 - 143 ° C;  
FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 530,4



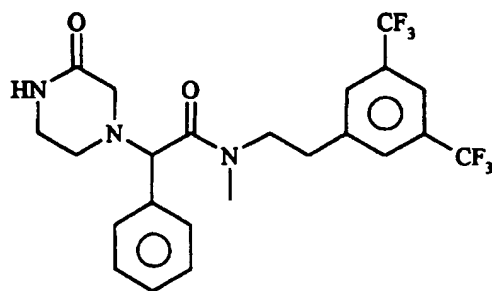
## Beispiel 34:



Fp.: 178 - 182 ° C;

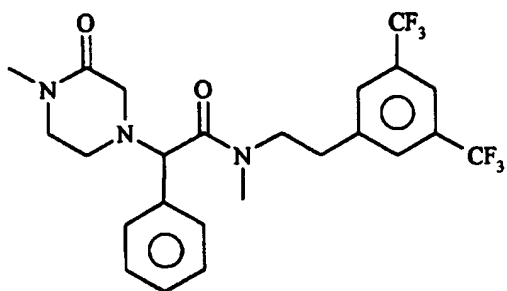
FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 488,3

## Beispiel 35:

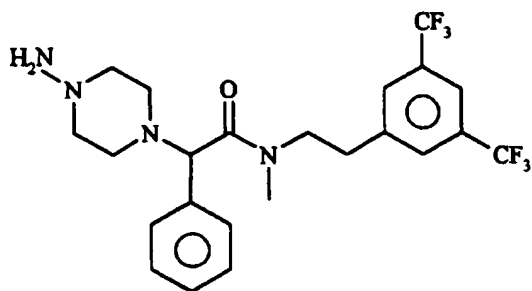




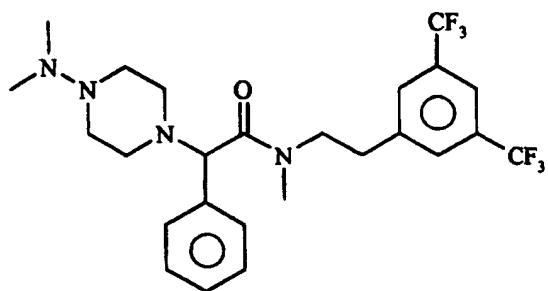
Beispiel 36:



Beispiel 37:

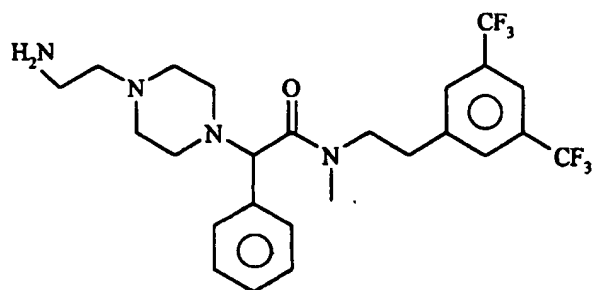


Beispiel 38:

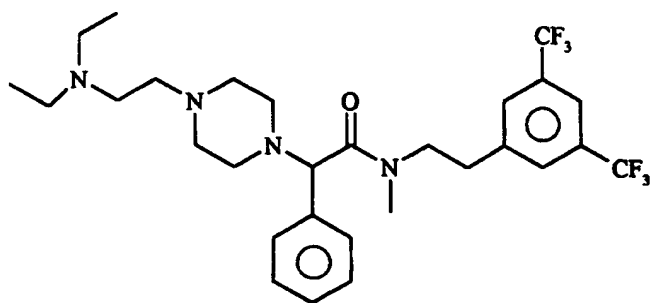




Beispiel 39:

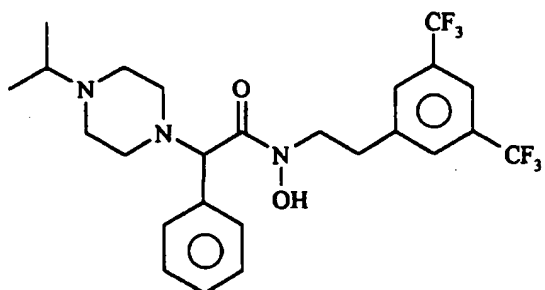


Beispiel 40:

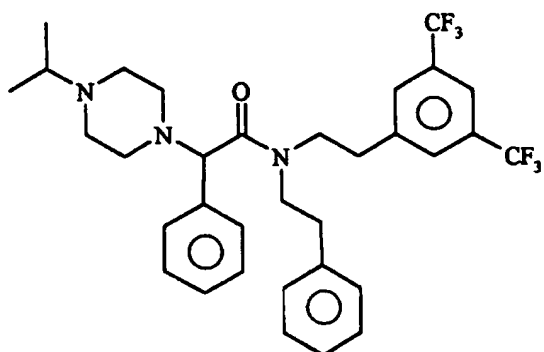




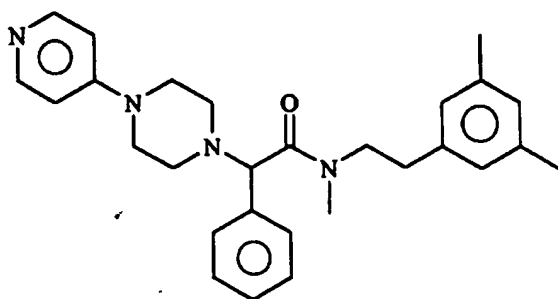
## Beispiel 41:



## Beispiel 42:

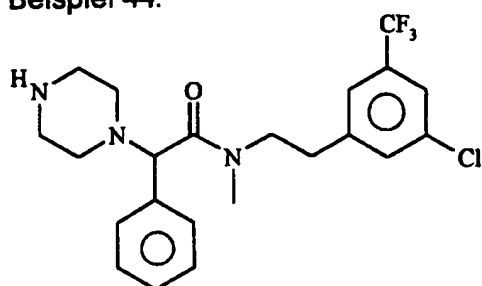


## Beispiel 43:

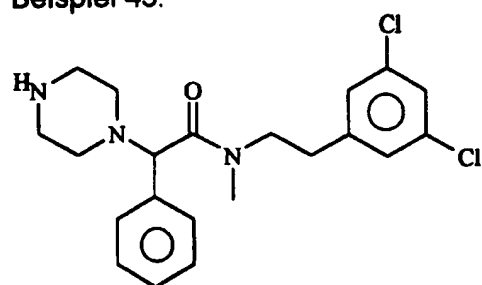




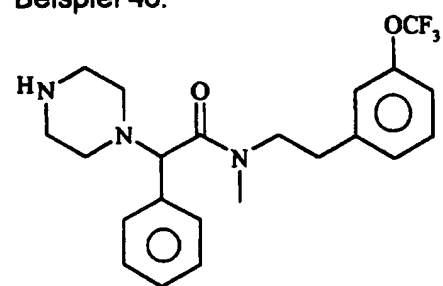
Beispiel 44:



Beispiel 45:

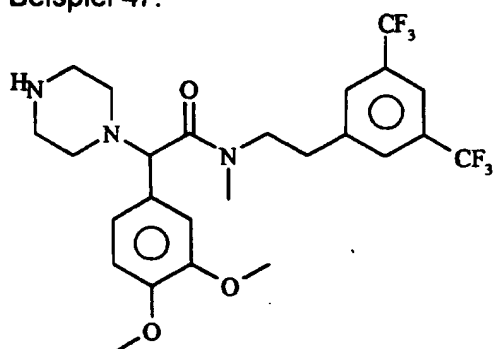


Beispiel 46:



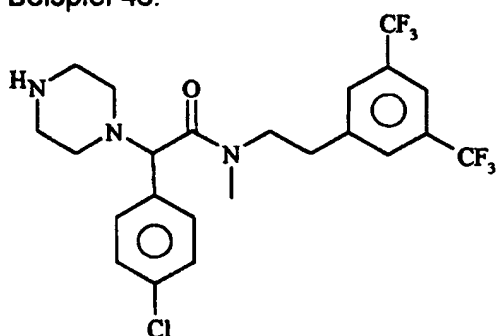


## Beispiel 47:

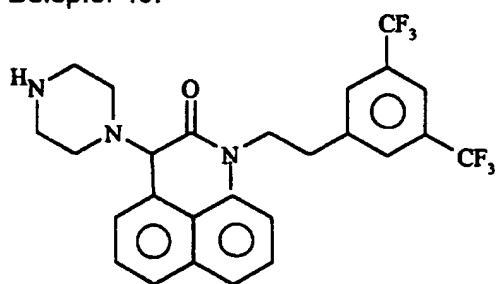


Fp.: 149-159°C  
FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 534,3

## Beispiel 48:

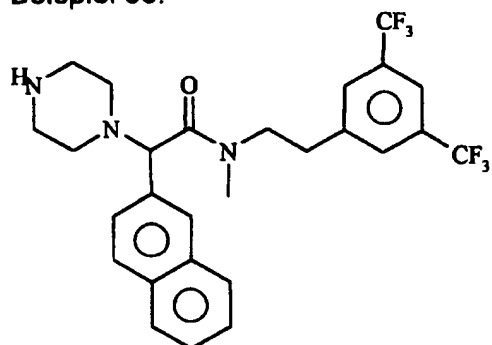


## Beispiel 49:

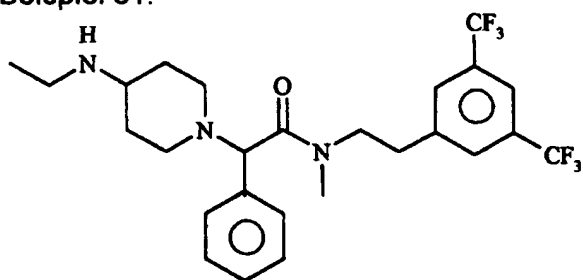




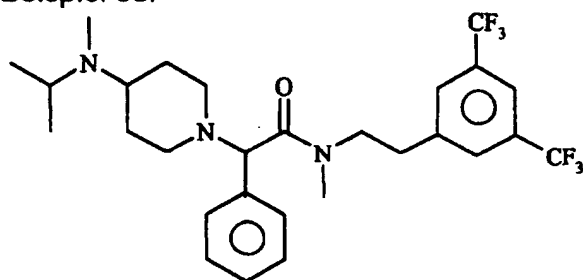
Beispiel 50:



Beispiel 51:

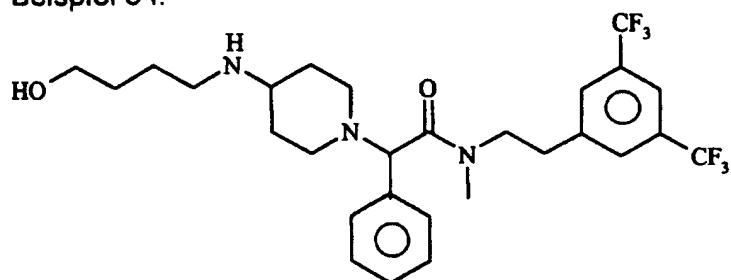


Beispiel 53:

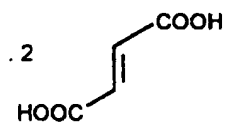
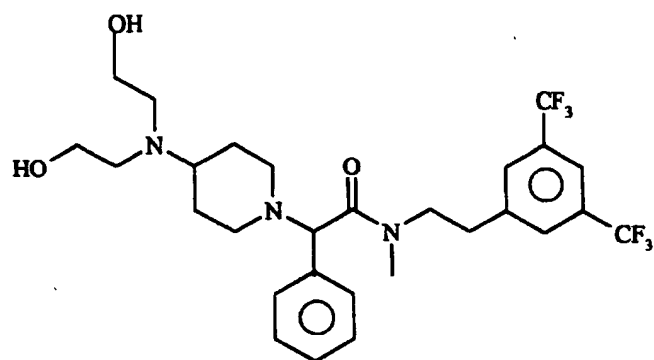




Beispiel 54:

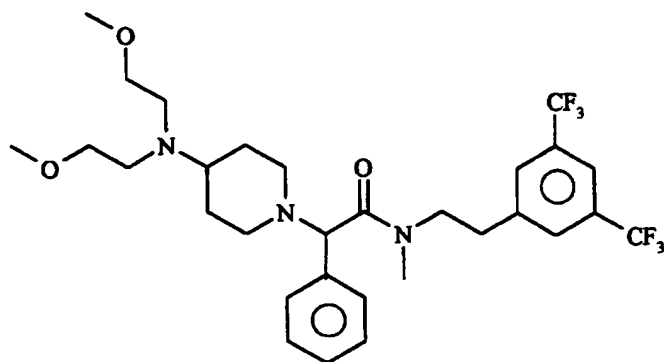


Beispiel 55:



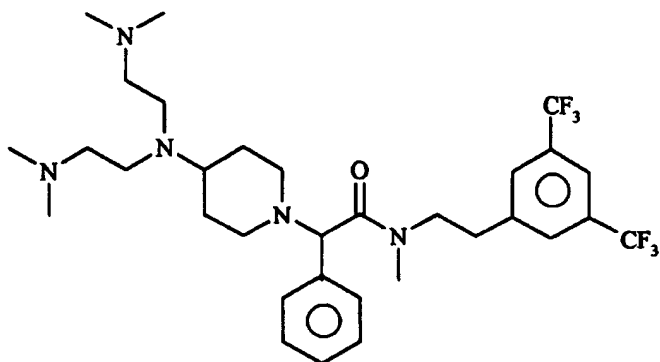
Fp.: 115-119°C

Beispiel 56:

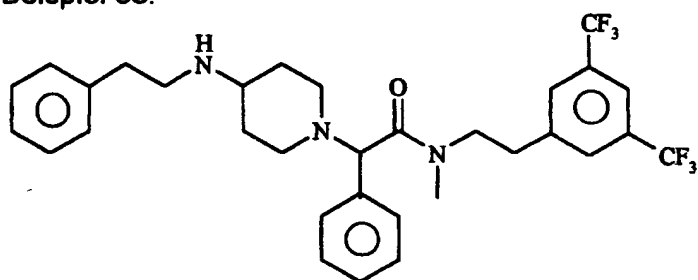




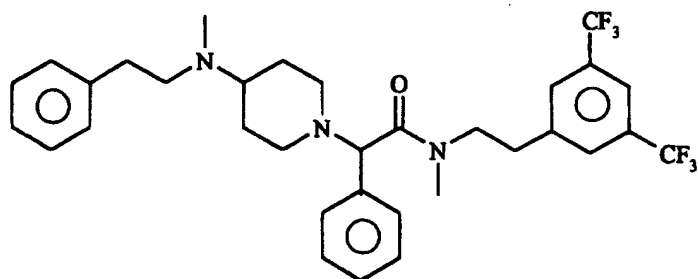
Beispiel 57:



Beispiel 58:

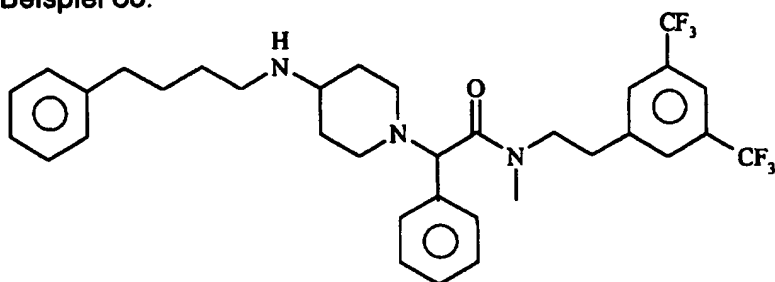


Beispiel 59:

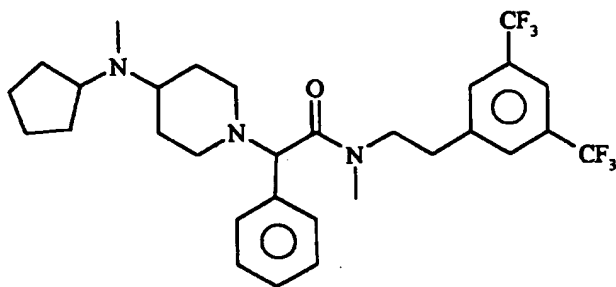




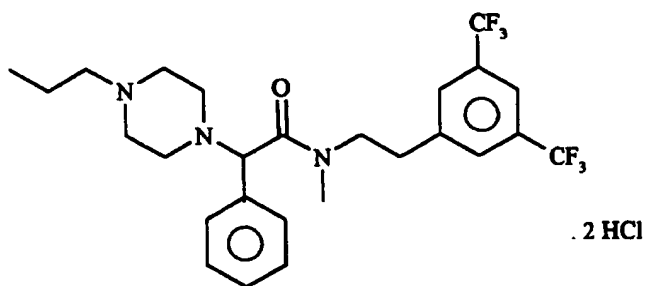
Beispiel 60:



Beispiel 61:



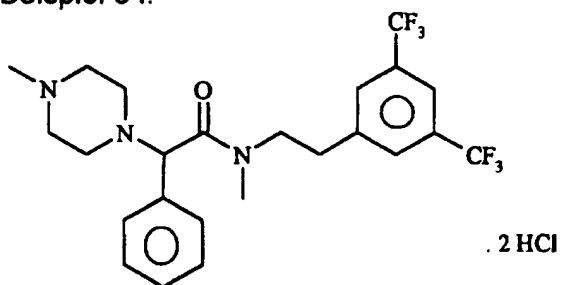
Beispiel 63:



Fp.: 218 - 228 °C (Zers.)  
FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 516,3

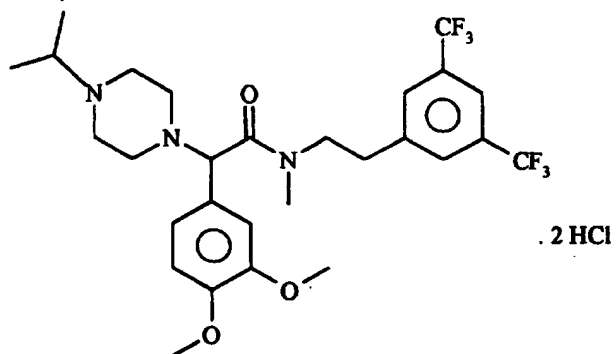


## Beispiel 64:



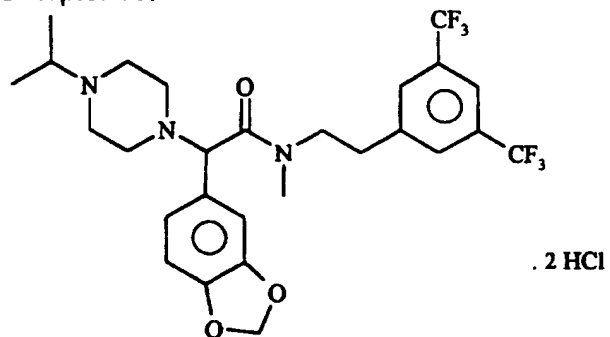
Fp: 92 - 96°C.  
FAB-MS:  $(M+H)^+ = 488,2$

## Beispiel 65:



Fp.: 132 - 142°C  
FAB-MS:  $(M+H)^+ = 576,5$

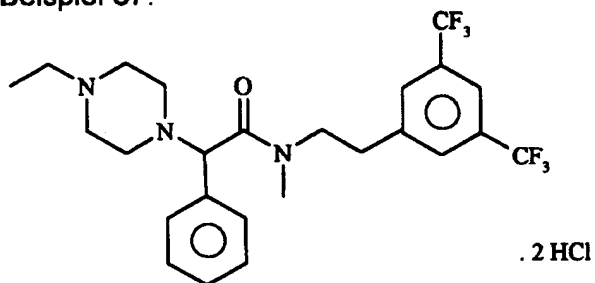
## Beispiel 66:



Fp.: 131- 141°C  
FAB-MS:  $(M+H)^+ = 560,1.$

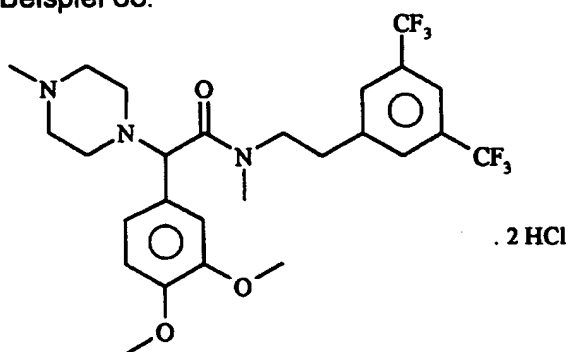


## Beispiel 67:

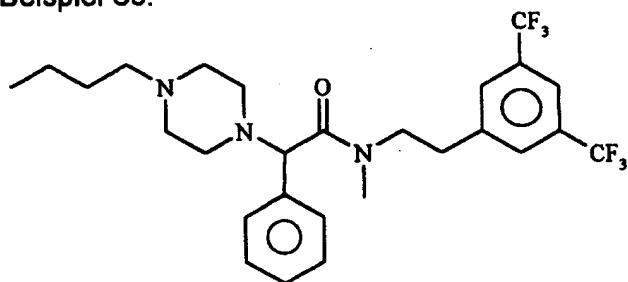


Fp.: 228 - 231°C (Zers.)  
FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 502,3

## Beispiel 68:

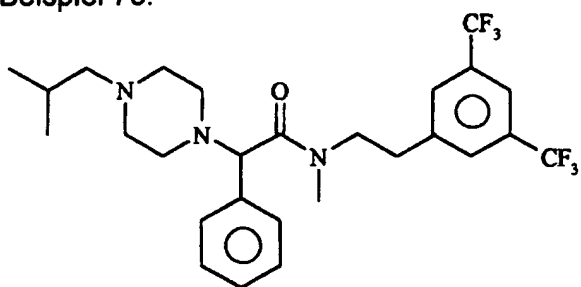


## Beispiel 69:

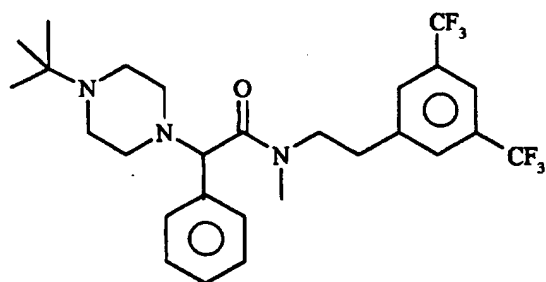




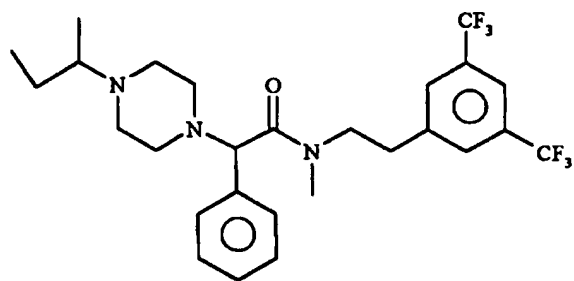
Beispiel 70:



Beispiel 71:

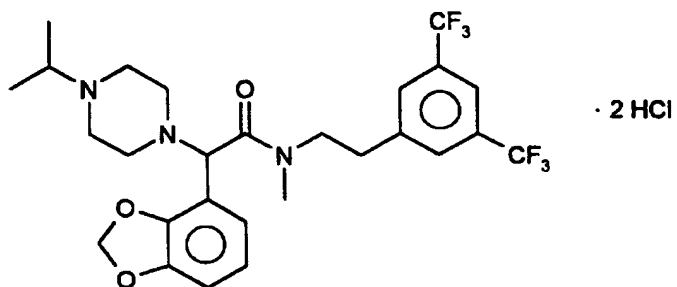


Beispiel 72:



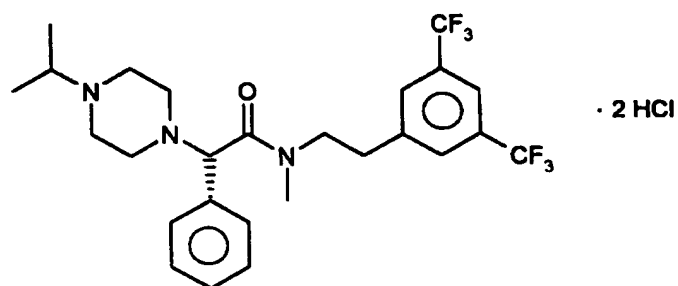


## Beispiel 73:



Fp.: 108 - 118°C.  
FAB-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 560,4$

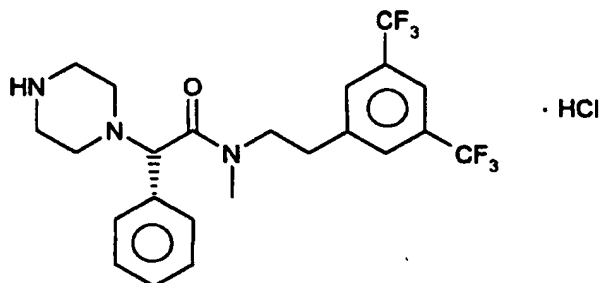
## Beispiel 74:



Fp.: 138 - 148°C.  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45,5^\circ (\text{MeOH})$

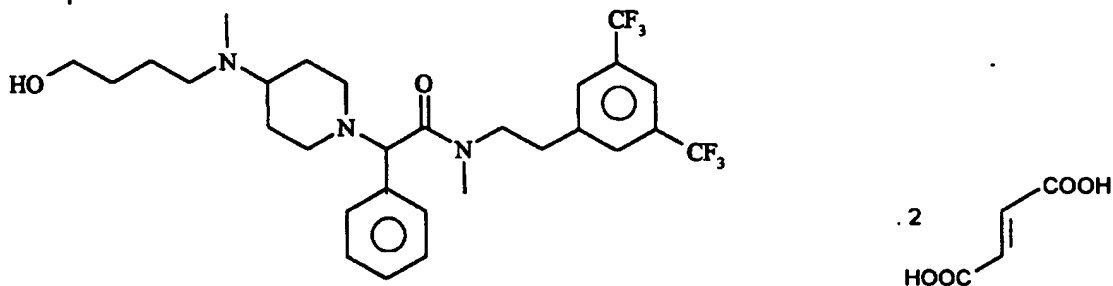


## Beispiel 75:



Fp.: 166 - 176°C.  
 $[\alpha]_D^{20} = +19,0^\circ$  (DMSO).

## Beispiel 76:



Fp.: 132 - 134°C

Von diesen Verbindungen sind die Verbindungen der Beispiele 1 und 8 bevorzugt.

In der Darstellung der obigen Formeln wurde die Art verwendet, bei der CH<sub>3</sub>-Gruppen nicht ausgeschrieben werden.

Verbindung 1 zum Beispiel enthält als Gruppe R<sup>5</sup> eine Methylgruppe.



Pharmazeutische Zubereitungen:Injektionslösung

|          |   |   |                   |
|----------|---|---|-------------------|
| 200 mg   | Wirksubstanz *  |   |                   |
| 1,2 mg   | Monokaliumdihydrogenphosphat = $\text{KH}_2\text{PO}_4$ | ) |                   |
| 0,2 mg   | Dinatriumhydrogenphosphat =                             | ) | (Puffer)          |
|          | $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$     | ) |                   |
| 94 mg    | Natriumchlorid  | ) | (Isotonans)       |
| oder     |   | ) |                   |
| 520 mg   | Glucose   | ) |                   |
| 4 mg     | Albumin   |   | (Proteasenschutz) |
| q.s.     | Natronlauge   | ) |                   |
| q.s.     | Salzsäure   | ) | ad pH 6           |
| ad 10 ml | Wasser für Injektionszwecke                             |   |                   |

Injektionslösung

|          |                             |   |         |
|----------|-----------------------------|---|---------|
| 200 mg   | Wirksubstanz*               |   |         |
| 94 mg    | Natriumchlorid              |   |         |
| oder     |                             |   |         |
| 520 mg   | Glucose                     |   |         |
| 4 mg     | Albumin                     |   |         |
| q.s.     | Natronlauge                 | ) |         |
| q.s.     | Salzsäure                   | ) | ad pH 9 |
| ad 10 ml | Wasser für Injektionszwecke |   |         |

Lyophilisat

|        |                                  |
|--------|----------------------------------|
| 200 mg | Wirksubstanz*                    |
| 520 mg | Mannit (Isotonans/Gerüstbildner) |
| 4 mg   | Albumin                          |



Lösungsmittel 1 für Lyophilisat

10 ml      Wasser für Injektionszwecke

Lösungsmittel 2 für Lyophilisat

20 mg      Polysorbat®80 = Tween®80  
(oberflächenaktiver Stoff)

10 ml      Wasser für Injektionszwecke

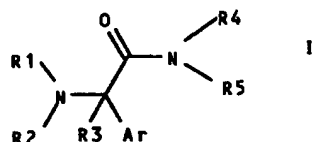
\* Wirksubstanz:            erfindungsgemäße  
Verbindung, z.B. eine der  
Beispiele 1 bis 76

Dosis für Mensch von 67 kg: 1 bis 500 mg



## Patentansprüche:

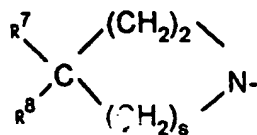
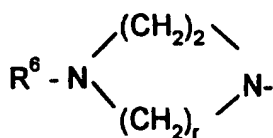
## 1. Arylglycinamidderivate der allgemeinen Formel I



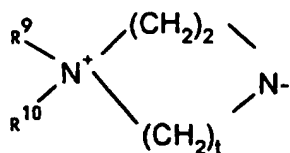
oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,  
worin

Ar unsubstituiertes oder 1- bis 5-fach substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Naphthyl ist, [wobei die Substituenten des Phenyl und Naphthyl unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> (worin R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind] oder Ar durch -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- substituiertes Phenyl ist;

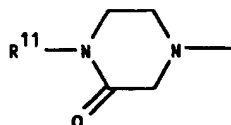
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel







oder



bilden, worin

r, s und t 2 oder 3 sind;

R<sup>6</sup>

H,

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)Alkyl,

(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)Alkenyl,

Propinyl,

Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Methoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Amino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Amino,

Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino,

Monofluor- bis Perfluor(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl,

N-Methylpiperidiny,

Pyridyl,

Pyrimidinyl,

Pyrazinyl,

Pyridazinyl

oder die Gruppe -CH<sub>2</sub>-C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> bedeutet,

worin

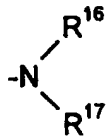
R<sup>14</sup> H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl ist und



$R^{15}$  H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, oder  $R^{14}$  und  $R^{15}$  zusammen mit dem N an den sie gebunden sind einen Ring (1-Pyrrolidiny, Piperidino, Morpholino oder 1-Methylpiperazin-4-yl) bilden;

$R^7$  eine der Bedeutungen (a) bis (d) hat,

- (a) Hydroxy
- (b) 4-Piperidinopiperidyl,
- (c)



worin  $R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander

H,

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl,

Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

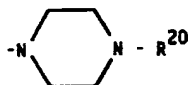
Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder

Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl sind,

oder wenn  $R^{16}$  H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl ist,

$R^{17}$  auch  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$  sein kann, worin  $R^{18}$  und  $R^{19}$  wie obige  $R^{14}$  und  $R^{15}$  definiert sind;

(d)



worin  $R^{20}$

H

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl,



(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl oder  
-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup> ist,  
worin R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> wie obige R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> definiert sind;

R<sup>8</sup> H ist

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl sind;

R<sup>11</sup>

H,

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)Alkyl,

(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)Alkenyl,

Propinyl,

Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Methoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,

Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,

Amino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,

Amino,

Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino,

Monofluor- bis Perfluor(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl,

N-Methylpiperidinyl,

Pyridyl,

Pyrimidinyl,

Pyrazinyl,

Pyridazinyl

oder die Gruppe -CH<sub>2</sub>-C(O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> bedeutet,  
worin R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> wie obige R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> definiert sind;



**R<sup>3</sup>** H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, unsubstituiertes oder 1-3fach substituiertes Phenyl ist, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> (worin R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind;

**R<sup>4</sup>** Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder Naphthyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bedeutet, worin Phenyl durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> (worin R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind;

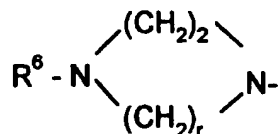
und

**R<sup>5</sup>** H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, OH oder Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bedeutet.

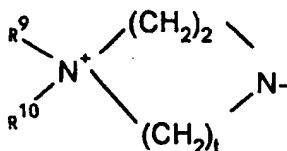
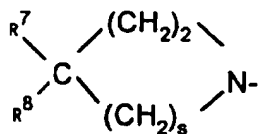
2. Verbindung nach Anspruch 1,  
worin

**Ar** unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes Naphthyl ist, oder Ar durch -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- substituiertes Phenyl ist;

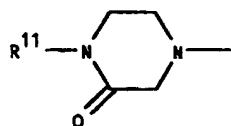
**R<sup>1</sup>** und **R<sup>2</sup>** zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel







oder



bilden, worin

r 2 oder 3 ist und

s und t 2 sind;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind;

R<sup>3</sup> H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl ist,

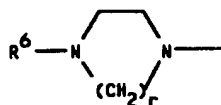
R<sup>4</sup> Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder Naphthyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bedeutet, worin Phenyl durch 1 oder 2 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub> sind;

und

R<sup>5</sup> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, OH oder Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bedeutet.



3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin  
Ar unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Phenyl,  
oder unsubstituiertes Naphthyl ist, [wobei die Substituenten  
des Phenyl unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J),  
Methyl, Methoxy, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub> sind] oder Ar durch  
-O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- substituiertes Phenyl ist.
4. Verbindung nach Anspruch 3, worin Ar Phenyl, Naphthyl, in  
Position 3 und/oder 4 durch Methoxy oder Halogen substituiertes  
Phenyl ist oder Phenyl ist, dessen Positionen 2 und 3, oder 3 und 4  
durch -O-CH<sub>2</sub>-O- verbunden sind.
5. Verbindung nach Anspruch 4, worin Ar Phenyl,  
in Positionen 3 und 4 durch Methoxy substituiertes Phenyl ist  
oder Phenyl ist, dessen Positionen 3 und 4 oder 2 und 3 durch  
-O-CH<sub>2</sub>-O- verbunden sind.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin in dem Ring



r 2 oder 3 ist, und

R<sup>6</sup>

H,

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)Alkyl,

(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)Alkenyl,

Propinyl,

Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Methoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Amino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,


Amino,

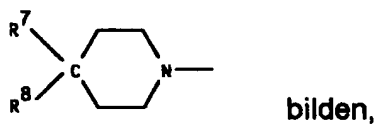


Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino,  
 Monofluor- bis Perfluor(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl,  
 N-MethylpiperidinyI,  
 Pyridyl,  
 Pyrimidinyl,  
 oder  
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array}$  ist.

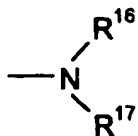
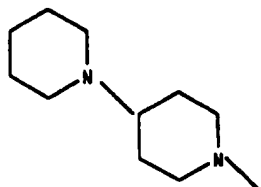
7. Verbindung nach Anspruch 6, worin  
 r 3 ist und R<sup>6</sup> Methyl.
  
8. Verbindung nach Anspruch 6, worin  
 r 2 ist und  
 R<sup>6</sup>  
 H,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl,  
 Propenyl,  
 Propinyl,  
 Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,  
 Methoxyethyl,  
 Di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,  
 Aminoethyl,  
 Amino,  
 Dimethylamino,  
 CH<sub>2</sub> CF<sub>3</sub>,  
 N-MethylpiperidinyI,  
 Pyridyl,  
 Pyrimidinyl,  
 oder  
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array}$  ist.



9. Verbindung nach Anspruch 8, worin  
 r 2 ist und  
 $R^6$  H,  $(C_1-C_3)$ Alkyl, Allyl, 2-Propinyl,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  
 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ , N-Methylpiperidiny, 2-Pyrimidinyl  
 oder  $-CH_2-C(O)-N$   ist.
10. Verbindung nach Anspruch 9, worin  
 r 2 ist und  
 $R^6$  H,  $CH_3$ ,  $C_3H_7$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  
 $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OCH_3$  oder  $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ .
11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin  
 $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind,  
 den Ring



worin  $R^8$  H ist und  
 $R^7$   
 OH





worin R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander sind:

H

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl

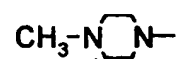
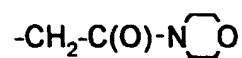


(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OH worin n 2, 3 oder 4 ist

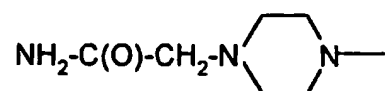
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub>

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ph worin n 2 oder 4 ist

(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>



oder



12. Verbindung nach Anspruch 11, worin

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> beide CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> sind oder

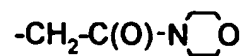
R<sup>16</sup> H oder CH<sub>3</sub> ist und R<sup>17</sup>

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl



(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH

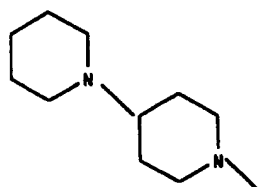
(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH oder



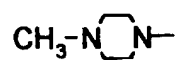


13. Verbindung nach Anspruch 11, worin

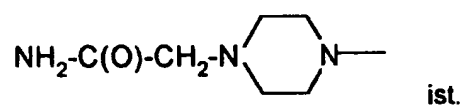
$R^7$



$N(CH_3)_2$

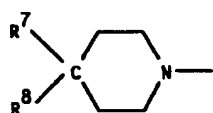


oder



ist.

14. Verbindung nach Anspruch 11, worin  
 $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind,  
 den Ring

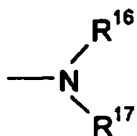


bilden,



worin

- (a)  $R^8$  H ist und  
 $R^7$



worin

$R^{16}$  und  $R^{17}$  beide  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  oder

$CH_2CH_2OH$  sind oder

$R^{16}$  H oder  $CH_3$  ist und  $R^{17}$   
( $C_1$ - $C_3$ )Alkyl

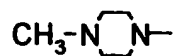


$(CH_2)_2OH$  oder

$(CH_2)_4OH$

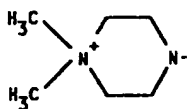
oder

- (b)  $R^8$  H ist und  
 $R^7$



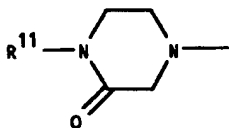


15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, den Ring



bilden.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, den Ring



bilden, worin  $R^{11}$  H oder  $(C_1-C_3)$ Alkyl ist.

17. Verbindung nach Anspruch 16, worin  $R^{11}$   $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  ist.
18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, worin  $R^3$  H ist.
19. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, worin  $R^4$  Phenyl( $C_1-C_4$ )alkyl bedeutet, worin Phenyl durch 1 oder 2 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J),  $(C_1-C_4)$ Alkyl, O- $(C_1-C_4)$ Alkyl,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{OCF}_3$  sind;

und

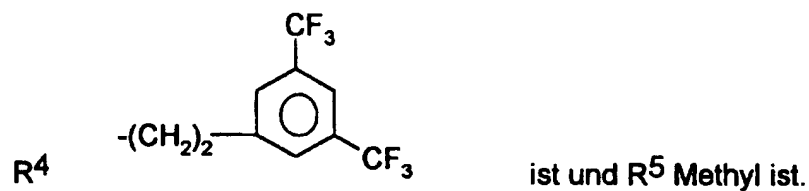


$R^5$  H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl,  
-OH oder Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bedeutet.

20. Verbindung nach Anspruch 19, worin  
 $R^4$  Phenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bedeutet, worin die Substituenten in den  
Positionen 3 und/oder 5 des Phenylringes sind und

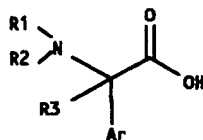
$R^5$  H, Methyl, OH oder Phenethyl ist.

21. Verbindung nach Anspruch 20, worin



22. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach  
einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Säure



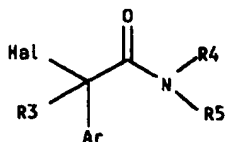
oder deren Halogenid oder Alkylester mit einem Amin



umsetzt;



b) ein  $\alpha$ -Halogenarylacetamid



mit einem Amin



umsetzt; oder

c) eine Verbindung I, in der R<sup>5</sup> H ist N-alkyliert;

und eine so erhaltene Verbindung als freie Verbindung oder als deren pharmazeutisch annehmbares Salz isoliert.

23. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21 und pharmazeutisch annehmbare Träger und Excipienten.
24. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 für die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.
25. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No  
PCT/EP 97/01038

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 C07D295/14 C07D213/74 C07D317/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages       | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | US 3 033 869 A (P. R. L. GIUDICELLI ET AL)<br>8 May 1962<br>see claim 1; table II<br>--- | 1,23,24               |
| P,X        | DE 195 19 245 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 17<br>October 1996<br>see claims 1,10,11<br>----- | 1,23,24               |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 1997

Date of mailing of the international search report

12.06.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 97/01038

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-20, 22-25  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Due to the large number of compounds defined by the claims as they are worded, the search was carried out with respect to the basic concept of the application and the examples mentioned in the description.

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. Application No

PCT/EP 97/01038

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 3033869 A                              |                     | NONE                       |                     |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| DE 19519245 A                             | 17-10-96            | AU 5687496 A               | 30-10-96            |
|   |                     | WO 9632386 A               | 17-10-96            |
| -----                                     |                     |                            |                     |



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01038

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D295/14 C07D213/74 C07D317/60

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A          | US 3 033 869 A (P. R. L. GIUDICELLI ET AL)<br>8.Mai 1962<br>siehe Anspruch 1; Tabelle II<br>---    | 1,23,24            |
| P,X        | DE 195 19 245 A (BOEHRINGER INGELHEIM)<br>17.Oktober 1996<br>siehe Ansprüche 1,10,11<br>-----      | 1,23,24            |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2.Juni 1997

Abgeschlossenheit des internationalen Recherchenberichts

12.06.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D



**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich \_\_\_\_\_
  
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-20, 22-25  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
Wegen der großen Zahl der durch den Anspruchswortlaut definierten Verbindungen wurde die Recherche für den Grundgedanken der Anmeldung und die in der Beschreibung erwähnten Beispiele durchgeführt.
  
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
  
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
\_\_\_\_\_

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 97/01038

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 3033869 A                                       |                               | KEINE                             |                               |
| DE 19519245 A                                      | 17-10-96                      | AU 5687496 A                      | 30-10-96                      |
|  |                               | WO 9632386 A                      | 17-10-96                      |



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**